



デュタステリドカプセル 0.5 mg ZA 「BMD」/「MYL」/「サワイ」の 健康成人における生物学的同等性試験

早田浩一朗^{1)*}/齋藤達也²⁾/西田 智³⁾/佐々木啓徳⁴⁾

● 要旨

ジェネリック医薬品のデュタステリドカプセル 0.5 mg ZA 「BMD」/「MYL」/「サワイ」と、先発医薬品であるザガーロ[®]カプセル 0.5 mg との生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。

試験薬投与後 216 時間までの血漿中デュタステリド濃度より、最高血漿中濃度 (C_{max}) と両剤の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC₀₋₄) を算出し、バイオアベイラビリティを比較した。その結果、いずれの試験においても両剤 C_{max} と AUC₀₋₄ との対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である log(0.80)~log(1.25) の範囲内であった。なお、本試験において認められた有害事象は非重篤で軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

したがって、デュタステリドカプセル 0.5 mg ZA 「BMD」/「MYL」/「サワイ」は、ザガーロ[®]カプセル 0.5 mg と治療学的に同等であると考えられた。

キーワード：デュタステリド, ジェネリック医薬品, 生物学的同等性試験, 血漿中濃度, 日本人健康成人男性

はじめに

デュタステリドは、テストステロンをジヒドロテストステロンへ変換する 1 型および 2 型 5 α 還元酵素を阻害する。ジヒドロテストステロンは男子型脱毛症に関与する主なアンドロゲンである。

わが国では、デュタステリドを有効成分とする製剤としてザガーロ[®]カプセル 0.5 mg (グラクソ・スミスクライン株式会社) 等が上市されている。

デュタステリドカプセル 0.5 mg ZA 「BMD」/「MYL」/「サワイ」(以下、試験製剤と記載する)

は、先発医薬品であるザガーロ[®]カプセル 0.5 mg (以下、標準製剤と記載する) と同一の有効成分を同量含有する同一剤形のジェネリック医薬品として開発された、5 α 還元酵素 1 型/2 型阻害薬 (男性型脱毛症治療薬) である。

今回、試験製剤と標準製剤との治療学的同等性を保証するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁾ に従って生物学的同等性試験を実施した。

1) 医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック 2) 株式会社バイオメディクス 開発部

3) マイラン EPD 合同会社 臨床開発部 4) 沢井製薬株式会社 開発部

*: 試験責任医師

【著者連絡先】

株式会社バイオメディクス 開発部 齋藤達也 (〒104-0033 東京都中央区新川 2-9-11)

マイラン EPD 合同会社 臨床開発部 西田 智 (〒105-0001 東京都港区虎ノ門 5-11-2)

沢井製薬株式会社 開発部 佐々木啓徳 (〒532-0003 大阪市淀川区宮原 5-2-30)

表1 治験薬

治験薬	製造販売元	剤形	成分・組成
試験製剤	株式会社バイオメディクス, マイラン EPD 合同会社および 沢井製薬株式会社	軟カプセル剤	1 カプセル中, デュタステリド 0.5 mg を含有
標準製剤	グラクソ・スミスクライン株式会社		

表2 治験デザイン

被験者数	第I期	休薬期間	第II期
15	試験製剤	14 日間以上	標準製剤
15	標準製剤		試験製剤

I. 対象と方法

本治験の実施に際しては「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に則り、医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニック治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守した。本試験は、2019年5月から同年7月に医療法人社団 順信会 上尾メディカルクリニックにて実施した。

1. 治験薬

本治験に使用した治験薬の詳細を表1に示した。

2. 被験者

本治験では、満20歳以上かつ満40歳以下の日本人健康成人男性を対象とした。

第I期入院前4週間以内にスクリーニング検査を行い、薬物や食物に対するアレルギーや、薬物の代謝・排泄に影響を及ぼすと思われる疾患・手術歴のない志願者の中から、治験責任医師が治験参加に適切と判断した者を被験者として選択した。なお、これらの被験者には、あらかじめ治験の目的、試験方法、予想される危険性等を十分に説明し、文書による同意を得た。

3. 治験デザインおよび投与方法

治験デザインは2剤2期のクロスオーバー法とし、被験者30名を1群15名の2群に無作為に割り付けた。休薬期間は14日間以上とした(表2)。

治験薬投与前の諸検査で健康状態に問題がないと判断された被験者に対し、10時間以上の絶食下、治験薬1カプセルを水150 mLとともに投与した。なお、投与後4時間までは絶食とした。

4. 被験者の管理

治験期間中は、治験薬以外の薬剤の使用を禁止し、飲食物・嗜好品の摂取や姿勢および行動・運動等を制限した。入院期間中の食事は、全被験者で同一の献立とした。

5. 観察検査項目・時期

治験スケジュール表(表3)に従い、各観察検査(表4)を実施した。観察検査項目および検査時期は、各期同一とした。治験期間中に発現した自覚症状・他覚所見については、随時、治験責任医師または治験分担医師が確認することとした。

6. 血漿中薬物濃度の測定

治験薬投与前、投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 96, 144, 216時間(合計14時点)の血漿中デュタステリド濃度をLC/MS/MS法で測定した。

7. 統計解析

治験薬投与後216時間までの最高血漿中濃度(C_{max})と血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-t})を生物学的同等性評価のパラメータとし、対数値の平均値の差の90%信頼区間を算出した。また、参考パラメータとしてAUC_∞, MRT_t, MRT_∞, kel, t_{max}, t_{1/2}について分散分析を行い、両製剤の分散比を有意水準5%で検定した。統計解析にはSAS[®] 9.4を用いた。

8. 生物学的同等性の評価

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準(表5)に従い、両製剤のC_{max}およびAUC_{0-t}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にある

表 3 治験スケジュール表

試験日	経過時間 (hr)	治験薬投与	薬物動態用採血	自覚症状・他覚所見	医師の診察	身体所見	血圧・脈拍数・体温	12誘導心電図	臨床検査	食事
同 意 取 得										
事前検診	—				○	○	○	○	○	
入院日 (入院 1 日目)	—								○	○
投与日 (入院 2 日目)	~0		○	↑	○		○	○		
	0	○								
	0.5		○							
	1		○							
	2		○							
	3		○							
	4		○			○				○
	6		○							
	8		○							
	9									○
12		○								
入院 3 日目	24		○		○		○			○
入院 4 日目	48		○		○		○			○
退 院										
退院後 2 日目 来院	96		○		○		○			
退院後 4 日目 来院	144		○		○		○			
退院後 7 日目 来院	216		○	↓	○		○	○	○	

採血または各検査終了後に食事を摂取した。なお、3 日目は朝・昼・夕食、4 日目は朝食を摂取した。治験薬投与後 48 時間に実施する生理学的検査および診察の結果を確認後、健康状態に問題なければ、退院とした。投与後 96 時間、144 時間および 216 時間は、朝食抜きで来院し、採血、診察及び検査を受けた。

表 4 観察検査項目

診 察	問診, 視診, 聴診, 打診, 触診
被験者背景*	生年月日, 身長, 体重, BMI, 既往歴, 現病歴
生理学的検査	血圧 (座位), 脈拍数 (座位), 体温 (腋窩), 標準 12 誘導心電図
血液学的検査	WBC, RBC, Hb, Ht, Plt, 白血球分画 (Bas, Eos, Neut, Lym, Mon)
血液生化学的検査	TP, Alb, T-Bil, D-Bil, AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP, ALP, LD (LDH), T-Cho, TG, BUN, CRE, UA, 血清電解質 (Na, K, Cl), 血糖 (空腹時)
尿 検 査	蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ケトン体, 潜血
免疫学的検査*	HIV 抗原抗体, 梅毒血清反応 (TPHA 法), HBs 抗原, HCV 抗体

*: 事前検診で実施した

表5 生物学的同等性の判定基準

試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間が $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲にあるとき、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等と判定する。なお、上記の判定基準に適合しない場合でも、試験製剤と標準製剤の生物学的同等性評価パラメータの対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ であり、且つ、ガイドラインに定める溶出試験で溶出挙動が類似していると判定された場合には、生物学的に同等と判定する。ただし、この規定が適用されるのは、被験者数20名(1群10名)以上で実施された場合に限られる。

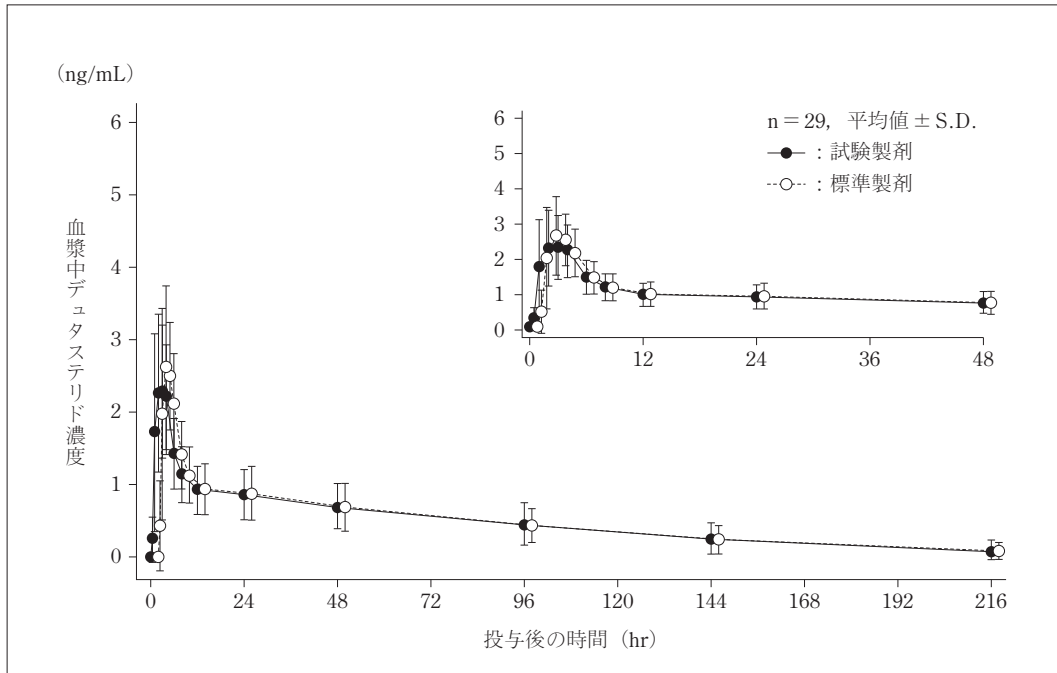


図1 血漿中デュタステリド濃度

とき、両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。また、この範囲外であっても、本治験が被験者数20名(1群10名)以上で実施され、両製剤の溶出挙動が類似の場合には、対数値の平均値の差が $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定することとした。

9. 安全性の評価

治験薬投与後に自覚症状・他覚所見が認められた場合や、生理学的検査、臨床検査において異常が認められた場合は有害事象とし、程度および治験薬との関連性(関連あり、関連なし)を判定することとした。

II. 結果

1. 対象被験者

29例を薬物動態の評価対象とし、中止例1例を

含む30例を安全性の評価対象とした。被験者の年齢は20～40歳(平均28.0歳)、体重は49.1～77.8kg(平均63.12kg)、BMIは18.9～24.3(平均21.15)であった。

2. 血漿中薬物濃度

平均血漿中濃度推移を図1、各被験者の血漿中濃度推移を図2、薬物動態パラメータおよび参考パラメータの分散分析結果を表6に示した。血漿中デュタステリド濃度は製剤間で類似した推移を示したが、 t_{max} および MRT_{∞} で製剤間に有意差が認められた。その他のパラメータにおいては製剤間に有意差は認められなかった。

3. 生物学的同等性

血漿中デュタステリド濃度より求めた C_{max} および AUC_{0-t} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、 $\log(0.8765) \sim \log(1.0064)$ および $\log(0.9399) \sim \log(1.0670)$ であり、いずれも $\log(0.80) \sim \log(1.25)$

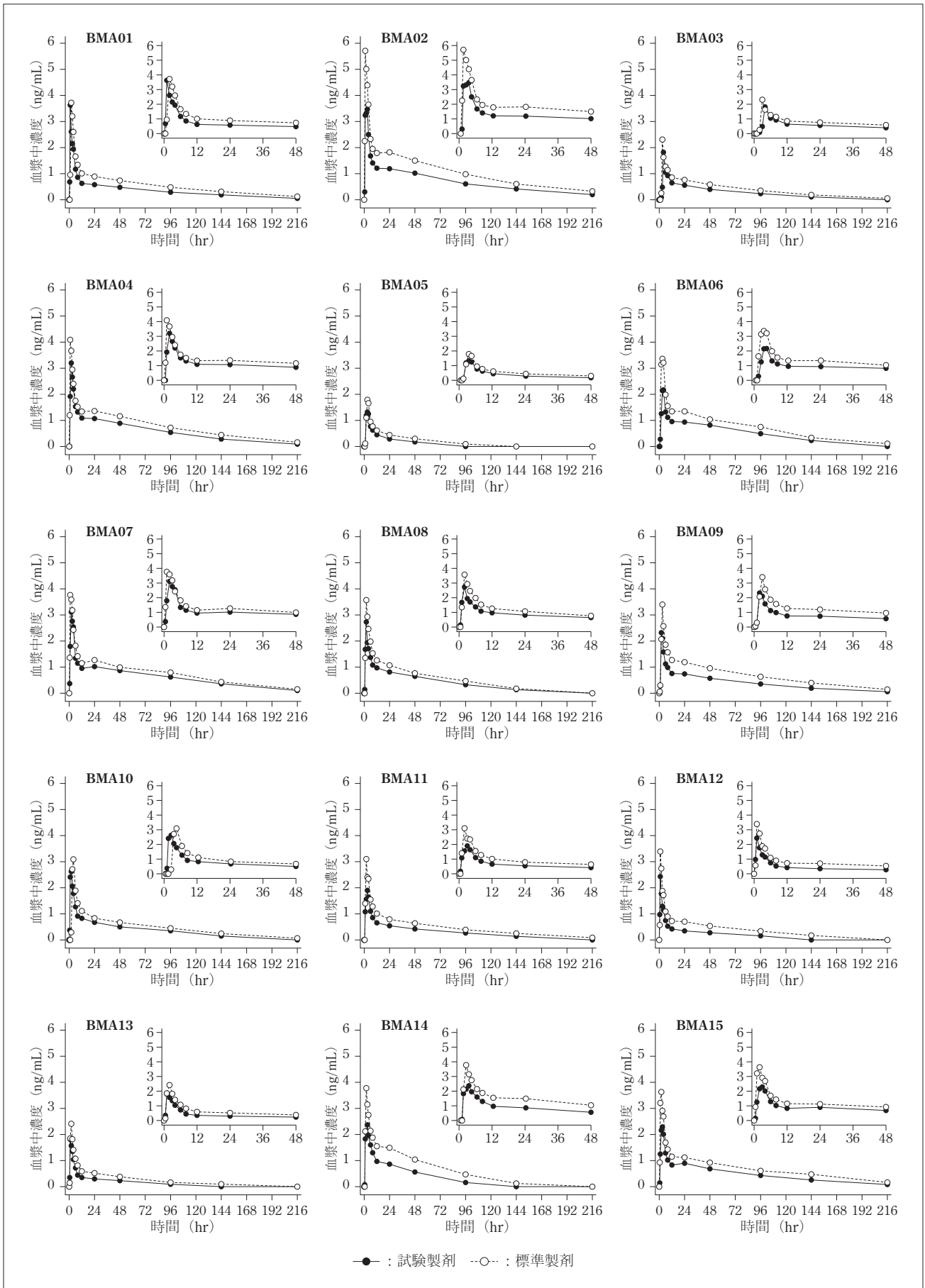


図2 各被験者の血漿中デュタステリド濃度 (1)

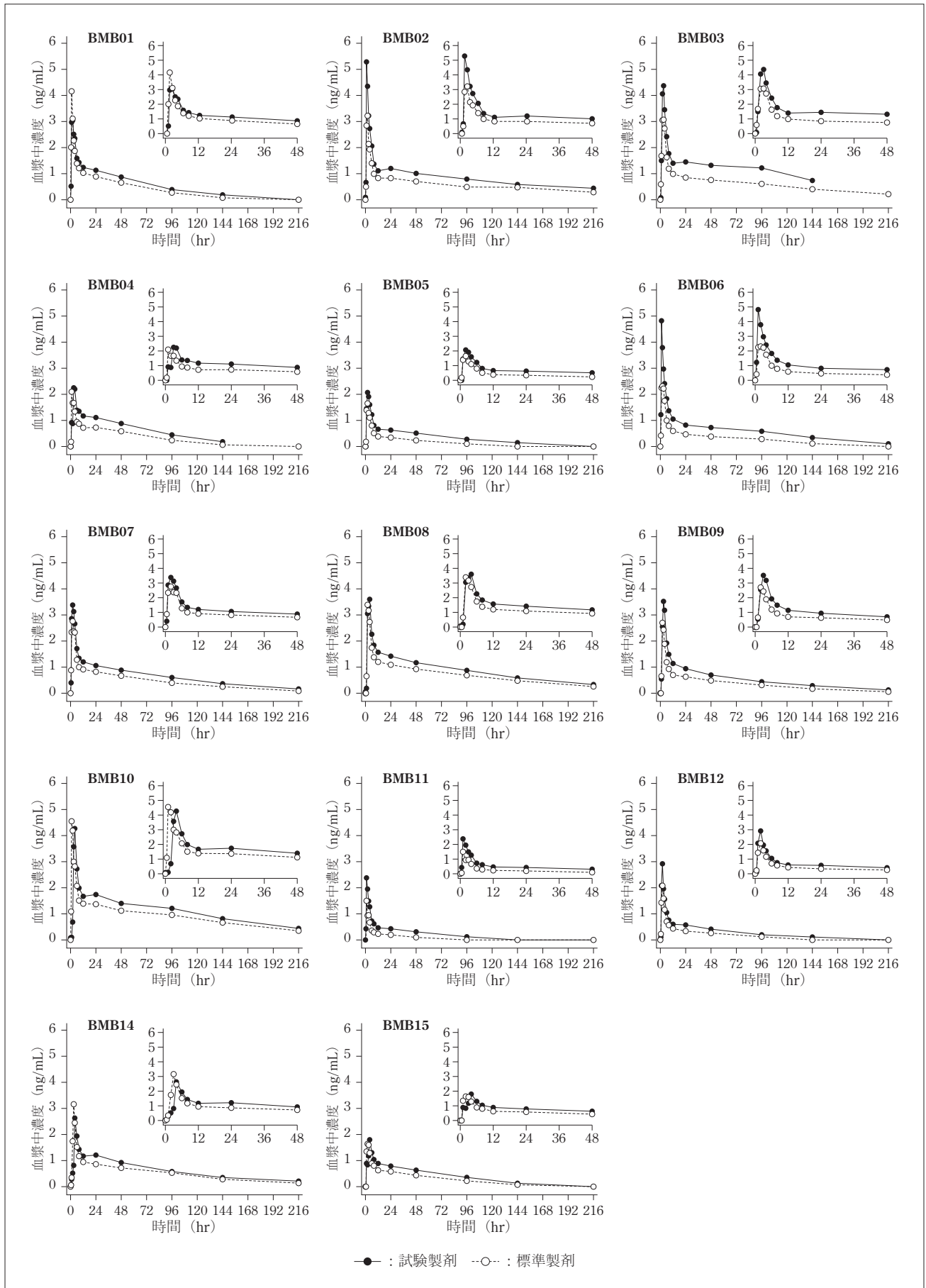


図2 各被験者の血漿中デュタステリド濃度 (2)

表6 デュタステリドの薬物動態パラメータ (n=29, 平均値±S.D.)

	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	MRT _t (hr)	MRT _∞ (hr)	kel (hr ⁻¹)	AUC _t /AUC _∞ (%)
試験製剤	2.88 ±0.962	102 ±52.3	120 ±76.1	2.48 ±1.06	59.47 ±25.07	54.206 ±16.650	83.316 ±34.972	0.01323 ±0.00449	89.064 ±8.790
標準製剤	3.08 ±0.955	105 ±51.0	116 ±60.9	2.00 ±0.80	56.48 ±21.98	56.076 ±17.359	79.102 ±30.823	0.01387 ±0.00482	91.338 ±6.205
分散分析結果*	p=0.134	p=0.970	p=0.401	p=0.030	p=0.145	p=0.531	p=0.030	p=0.145	—

* : p<0.05 で有意差あり

表7 デュタステリドの生物学的同等性解析結果

	Cmax	AUC _{0-t}
対数値の平均値の差の90%信頼区間*	log(0.8765)~log(1.0064)	log(0.9399)~log(1.0670)
対数値の平均値の差	log(0.9392)	log(1.0014)

* : log(0.8)~log(1.25) の範囲にあるとき、生物学的に同等と判断する

表8 有害事象一覧

被験者番号	有害事象	重篤度	投与薬剤	転帰	治験薬との関連性
BMB13	伝染性単核球症	非重篤	標準製剤	軽快	関連なし

の範囲内であった。したがって、試験製剤と標準製剤は、生物学的に同等であると判定された(表7)。

4. 安全性

本治験において、被験者1例に1件の非重篤な有害事象が認められたが、軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった(表8)。

考 察

ジェネリック医薬品のデュタステリドカプセル0.5 mg ZA「BMD」/「MYL」/「サワイ」について、先発医薬品であるザガーロ®カプセル0.5 mgとの生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性を対象に2剤2期のクロスオーバー試験を行った。血漿中デュタステリド濃度から求めたパラメータを用いて生物学的同等性を評価した。

その結果、両製剤のCmaxおよびAUC_{0-t}の対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であった。参考パラメータの分散分析において、tmaxおよびMRT_∞で製剤間に有意差が認められたが、その差はいずれも臨床的有用性に影響を与える可能性が低いことが考えられた。その他の参考パラメータでは、製剤間に有意差は認め

られなかった。以上のことから、デュタステリドカプセル0.5 mg ZA「BMD」/「MYL」/「サワイ」とザガーロ®カプセル0.5 mgとは生物学的に同等であると判定された。また、本治験で認められた有害事象は非重篤で軽快が確認されており、被験者の安全性に問題はなかった。

以上の試験結果より、デュタステリドカプセル0.5 mg ZA「BMD」/「MYL」/「サワイ」とザガーロ®カプセル0.5 mgとの生物学的同等性が確認されたことから、両製剤の治療学的同等性は保証されるものと考えられる。

利益相反

本治験に関する費用は、株式会社バイオメディクス、マイランEPD合同会社および沢井製薬株式会社が負担した。

参考文献

- 1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン〔平成9年12月22日医薬審第487号(平成13年5月31日医薬審第786号,平成18年11月24日薬食審査発第1124004号および平成24年2月29日薬食審査発0229第10号にて一部改正)〕

(公開日:2020年12月24日)